

# Biotecnologie Mediche

Nuove biotecnologie per il diabete

*Anno I, numero I - 18 maggio 2008*

**In questo numero:**

- Laser endovena
- LaserSkin, pelle artificiale
- Robot controllato da una scimmia
- Pelle dai capelli
- Cura per l'anemia falciforme dalle staminali
- E-nose: il naso elettronico
- Dalla scoperta alla vendita di un farmaco: le fasi della ricerca clinica

Biotecnologie Mediche è una testata giornalistica telematica a carattere scientifico (registrata presso il Tribunale di Bassano del Grappa n. 02/08), diretta dall'Ing. Federico Illesi, iscritto all'albo speciale dei giornalisti del Veneto.

Per contattarci: [redazione@biotecnologiemediche.it](mailto:redazione@biotecnologiemediche.it)

**In redazione:**

***Direttore responsabile:***  
**Federico Illesi**

***Autori:***  
**Giustino Iannitelli**  
**Andrea Baron**  
**Alessandro Aquino**  
**Giuseppe Miragoli**

***Grafica e impaginazione:***  
**Giustino Iannitelli**

***Software di gestione:***  
**Andrea Baron**

bitHOUSEweb di Andrea Baron, Federico Illesi, Giustino Iannitelli & c. S.n.c.  
P. IVA 03443440247

**Sede legale:** Via Leonardo da Vinci, 20 - 36061 - Bassano del Grappa (VI)

# Laser endovena

*21/03/2008, di Federico Illesi*

L'ultima evoluzione a proposito di trattamento **laser** a bassa potenza (Low Level Laser Therapy - LLLT), è rappresentata dalla tecnica del **laser endovena**.

Visti i positivi effetti riscontrati in vitro, dopo opportuna e misurata esposizione a laser di eritrociti (globuli rossi), macrofagi, leucociti (globuli bianchi), enzimi di membrana, emoglobina, e così via, è sorta l'idea di irradiare il sangue con opportune frequenze luminose: in tal modo, trattando e rigenerando un tessuto che si distribuisce a tutti i distretti dell'organismo e che è responsabile di importantissime funzioni (trasporto dell'ossigeno e dei nutrienti, eliminazione della CO<sub>2</sub>, regolazione del pH locale, regolazione del sistema immunitario, trasporto degli ormoni, ecc.), si possono ottenere effetti sistemici evidenti.

Considerando che alcune lunghezze d'onda (blu, verde) hanno un bassissimo potere di penetrazione, il loro uso per la stimolazione transcutanea non consentirebbe il raggiungimento del usso sanguigno.

Per quanto riguarda le lunghezze d'onda caratterizzate da un maggior potere di penetrazione (rosso-infrarosso), non è possibile conoscere con esattezza, n

Un particolare sistema, brevettato dalla tedesca Webermedical GmbH Il dispositivo permette di effettuare una vera e propria infusione di fotoni , che dovrà essere eseguita -come detto- considerando la qualità dell'infusione (lunghezza d'onda) e la quantità (intensità dell'energia e tempo di somministrazione): così come è possibile portare in endovena diversi farmaci e avere diversi effetti terapeutici, allo stesso modo è possibile irradiare il sangue con laser a diverse lunghezze d'onda per ottenere gli effetti desiderati.

La procedura tecnica di utilizzo è simile a quella sfruttata per un banale prelievo di sangue o proprio per un'iniezione endovenosa di farmaci: si realizza un accesso venoso mediante un'apposita agocannula inserita nel braccio; successivamente, la speciale bra ottica viene fatta scorrere attraverso questa agocannula no a raggiungere il usso sanguigno. A questo punto, la bra ottica potrà essere collegata ad uno dei diodi laser disponibili, ciascuno della propria lunghezza d'onda (405nm, 535nm, 632nm, 810nm), con diversi effetti biologici corrispondenti.

La possibilità di agire a livello sistemico, andando a regolarizzare numerose funzioni dell'organismo, rende tale terapia applicabile in tutti i settori della medicina.

Inoltre, inducendo questa tecnica un miglioramento della microcircolazione e un'attivazione delle capacità detossificanti dell'organismo, ne risulta una migliore diffusione dei farmaci a livello dei tessuti bersaglio (maggiore efficacia) ed un potenziamento del loro metabolismo e della loro eliminazione da parte dell'organismo (minori effetti collaterali e minori interazioni); dunque, le eventuali terapie farmacologiche assunte dal paziente vengono rese più valide e sicure.

La terapia **Laser endovena** viene utilizzata con successo, in associazione alle terapie convenzionali, nelle malattie cerebro-vascolari come ictus ed ischemia cerebrale cronica, nelle malattie cardio-vascolari come cardiopatia ischemica ed ipertensione arteriosa, nelle malattie polmonari quali asma, bronchite cronica ed enfisema, nelle malattie autoimmunitarie (ad es. artrite reumatoide), gastrointestinali (es. pancreatite cronica, ulcera peptica), endocrine (es. diabete mellito), allergiche, infettive, oltre che nel trattamento delle ferite difese.

Esiste una vasta letteratura medico-scientifica che prova l'efficacia di questa tecnica. Una raccolta di abstracts è gratuitamente scaricabile dal sito [medicalfuture.it](http://medicalfuture.it)

Uno dei risultati più sorprendenti, riguarda l'impiego di questa tecnica nel trattamento delle patologie metaboliche. Nelle epatiti virali croniche, ad esempio, è possibile ottenere una normalizzazione dei parametri di funzionalità epatica ed una riduzione-eliminazione della viremia. La figura sotto mostra l'andamento temporale dei valori ematici degli enzimi epatici in una paziente affetta da epatite cronica di tipo C in terapia con farmaci antivirali: si nota la progressiva riduzione, nell'arco di 5 mesi, dei parametri citati (considerando valori normali una forbice tra 30 e 50 mg %).

La stessa paziente, inoltre, risultava affetta anche da un'altra patologia metabolica: il diabete mellito di tipo 2 (incapacità dell'organismo di mantenere il glucosio del sangue al di sotto di un certo valore, caratterizzato da insulino-resistenza e da deficit di secrezione di insulina).

Il grafico sotto evidenzia la normalizzazione dell'emoglobina glicata, principale parametro per il controllo di questa patologia (valori normali

L'indice di Emoglobina Glicata presente nel sangue è un valore percentuale che

de nisce con sicurezza la qualità del controllo glicemico che il paziente ha avuto nei tre mesi precedenti al test.

Un buon valore di emoglobina glicata è generalmente inferiore a 7mg, ma si stima che in Italia solo il 40% degli affetti da diabete abbia tali valori. Da questo si deduce chiaramente che il restante 60% dei pazienti non ha un buon controllo della glicemia e che quindi sarà più esposto a sviluppare complicanze renali e/o alla microcircolazione.

In conclusione, il trattamento Laser endovena si pone come strumento terapeutico innovativo ad alto contenuto tecnologico a disposizione del medico e costituisce un metodo di cura scientificamente validato ed efficace per diverse patologie.

Dr. Francesco Raggi, Dr. Giuseppe Vallesi

Maggiori informazioni su [LaserEndovena.com](http://LaserEndovena.com)

Medici, specialisti in Igiene e Medicina Preventiva, Medici Competenti del Lavoro, svolgono attività di epidemiologi, ricercatori e coordinano progetti di ricerca a finanziamento pubblico e privato. Da anni esperti nell'utilizzo di strumenti terapeutici basati su meccanismi d'azione di tipo fisico, come, ad esempio, campi magnetici a bassa intensità e frequenza (ELF) e Laser a bassa potenza (LLLT), e Laser Endovena.

Sono autori di ricerche, conferenze e pubblicazioni internazionali in questo settore. Membri e soci fondatori della SIBE (Società Italiana Biofisica Elettrodinamica) e membri della EMLA (European Medical Laser Association).

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# LaserSkin, pelle artificiale

01/03/2008, di Federico Illesi

La FAB, Fidia Advanced Biopolymers, è un'azienda padovana che da anni

Il protagonista degli scaffold per la neoformazione di pelle è l'acido ialuronico, con

cui queste aziende hanno sviluppato nuovi supporti dalle caratteristiche uniche: i biomateriali HYAFF.

Completamente costituiti da derivati esteri cati dell'acido ialuronico, i biomateriali HYAFF possiedono una funzione biologica, mediata dal rilascio controllato proprio di quest'acido direttamente al sito di applicazione, e un ruolo strutturale che favorisce l'adesione e l'organizzazione tridimensionale delle cellule affinché possano ricostituire un vero e proprio tessuto.

Man mano che le cellule producono la matrice extracellulare, il supporto di HYAFF va incontro ad un naturale processo di biodegradazione, liberando acido ialuronico a sua volta degradato attraverso processi metabolici noti.

Il primo passo di questa tecnologia consiste nel prelevare tessuto dal paziente tramite una biopsia della cute. Successivamente devono essere estratte e selezionate unicamente le cellule desiderate (nel caso di pelle i cheratinociti e fibroblasti) e messe in coltura per espandersi.

***Laserskin su cui si notano i cheratinociti che hanno aderito e formato nuovo tessuto.***

A partire quindi da una piccola biopsia cutanea è possibile replicare in vitro le due principali componenti della pelle: epidermide e derma.

Gli innesti ingegnerizzati prodotti dalla FAB sono di due tipi:

- **Hyalograft 3D**, un tessuto-non-tessuto ricoperto di fibroblasti impiegato in ferite profonde per ricostituire il derma;
- **Laserskin**, un sottilissimo strato di acido ialuronico esterificato microforato su cui vengono fatti aderire i cheratinociti per formare nuova pelle.

***Hyalograft 3D su cui vengono fatti aderire i fibroblasti per riformare il derma.***

Lo Hyalograft 3D è pronto per l'innesto nel paziente dopo circa 14 giorni dalla biopsia, mentre il Laserskin viene posizionato 7-8 giorni dopo, quando i broblasti hanno già fatto la loro parte.

Questi due dispositivi sono di estrema importanza per la cura delle ulcere croniche, in particolare quelle del piede diabetico, e per curare quelle di origine vascolare, senza considerare uno dei più importanti aspetti che riveste il trattamento dei grandi ustionati.

Il piede è una delle parti del corpo più esposte quotidianamente a colpi e sofferenze di ogni genere e diventa estremamente vulnerabile per i soggetti diabetici: col tempo questi danni ripetuti possono portare a ferite che si cicatrizzano lentamente o a infezioni difficili da curare e che, nei casi più gravi, richiedono l'intervento del chirurgo (ulcere croniche).

Alla base di questo fenomeno ci sono due motivi: il primo -l'effetto più comune- è un ridotto flusso di sangue negli arti inferiori (soprattutto dal ginocchio al piede), causato dal restringimento delle arterie, il secondo è la progressiva distruzione dei nervi periferici che arrivano al piede e che causano una riduzione della sensibilità (anche di quella al dolore) e della capacità di movimento, oltre che facilitare, a loro volta, la comparsa delle lesioni.

I segni che devono far sospettare un disturbo della circolazione locale sono la presenza di ulcere sull'alluce, sul quinto dito, sul tallone e tra un dito e l'altro. Le ulcere sono aree in cui al posto della pelle si forma una piaga circondata da un alone rosso, che tende a infettarsi.

Le ulcerazioni del piede sono la maggior causa di morbidità, mortalità, e disabilità nelle persone affette da diabete. In presenza di neuropatia e/o ischemia, la sequenza di traumi minori a ulcerazioni cutanee con difficoltà di cicatrizzazione è una causa frequente di amputazione.

L'ulcera per sua natura non tende a guarire spontaneamente, anzi può cronicizzare se le cause che l'hanno generata non sono rimosse o quando, pur avendo rimosso le cause eziopatogenetiche, i processi riparativi sono ostacolati. Una lesione che non guarisce dopo 60 giorni è definita cronica.

Cure immediate e appropriate del piede diabetico sono essenziali per prevenire i rimedi estremi (amputazione) e possono consistere nell'utilizzo di pelle ingegnerizzata al fine di ottenere una buona cicatrizzazione della zona colpita da ulcera cronica.

Studi eseguiti in diversi centri hanno dimostrato che l'utilizzo della tecnologia FAB porta a una rimarginazione della ferita in tempi abbastanza rapidi e soprattutto riduce, rispetto agli altri metodi, il rischio di recidiva.

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Robot controllato da una scimmia

*21/01/2008, di Federico Illesi*

A Kyoto (Giappone) hanno creato un robot comandato da una scimmia mentre percorre una pedana mobile.

Il neuroscienziato Miguel A. L. Nicolelis della Duke University afferma che si tratta della prima volta al mondo che segnali provenienti dal cervello di un animale sono stati impiegati per far muovere un robot. E non è finita qui: la scimmia infatti si trovava nei laboratori della Duke University e gli impulsi elettrici nel cervello sono stati trasmessi al robot con una connessione a internet veloce.

Gli elettrodi per rilevare l'attività cerebrale sono stati impiantati nell'area conosciuta per essere il controllo dell'attività delle gambe, misurando quindi 250-300 terminazioni nervose.

Il robot, conosciuto con il nome di CB (acronimo di Computational Brain, cervello computazionale), è stato realizzato grazie alla collaborazione tra la Japan Science and Technology Agency e la Duke University.

«Un giorno un'applicazione simile potrebbe aiutare persone paralizzate a svolgere normali funzioni» continua Nicolelis «abbiamo anche dimostrato come sia possibile prendere segnali da ogni parte del mondo nella stessa scala temporale con cui lavorano i sistemi biologici».

In questa occasione l'elemento di studio era un robot, ma in futuro potrebbe trattarsi di un macchinario della sala operatoria, piuttosto di un qualsiasi altro dispositivo comandato a distanza per un certo fine.

«Il corpo non ha il monopolio per l'attuazione dei desideri del cervello», così ha concluso il professor Nicolelis.

[Grazie a [Lorenzo](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Pelle dai capelli

07/01/2008, di Federico Illesi

Ricercatori del Fraunhofer Institute hanno scoperto un metodo innovativo e sicuramente alternativo all'attuale **tessuto ingegnerizzato** per far crescere e sviluppare in laboratorio cellule della pelle derivate dalle staminali adulte presenti nella radice dei capelli del paziente.

Nel dettaglio la tecnica consiste nel prelevare alcuni capelli dalla nuca del paziente ed estrarre le cellule staminali adulte dalla radice. Queste cellule vengono poi messe in una coltura per due settimane durante le quali hanno il tempo di proliferare e soprattutto di differenziarsi in cellule della pelle grazie alla sola esposizione all'ossigeno della membrana cellulare.

Così facendo i ricercatori sono in grado di creare numerosi lembi di pelle artificiale in grado di ricoprire una superficie di 100cm<sup>2</sup>. Con questa tecnica si evita la fastidiosa e dolorosa biopsia per prelevare il campione di pelle da far espandere.

I **trapianti di pelle artificiale** (ovvero ottenuta in laboratorio partendo dalle cellule del paziente) si rende necessaria in caso di ustioni, ma anche in caso di ferite croniche per permettere una rimarginazione.

[via [medgadget](#) | maggiori [informazioni](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Cura per l'anemia falciforme dalle staminali

07/12/2007, di Federico Illesi

[\[clicca qui per ingrandire l'immagine\]](#)

I ricercatori del Whitehead Institute for Biomedical Research (Cambridge) e della Kyoto University (Giappone) hanno messo a punto un metodo innovativo per riprogrammare cellule adulte in **cellule staminali embrionali**, curando con successo l'**anemia falciforme** nel modello animale.

I topi sono stati trattati con le cosiddette IPS (acronimo di induced pluripotent stem, cellule staminali pluripotenti indotte) provenienti dalle cute degli stessi topi malati e modificate con una tecnica che impiega retrovirus per inserire dei geni (Oct4, Sox2, Lf4 e c-Myc) nel DNA della cellula.

I geni inseriti però, oltre a essere conosciuti per riportare o indurre le cellule adulte in uno stato embrionale, hanno anche delle controindicazioni: il gene c-Myc in particolare è anche alla base di diverse formazioni tumorali, per questo motivo viene rimosso con una manipolazione genetica dalle IPS ottenute. Il passo successivo, condotto dai ricercatori, è stato quello di seguire un protocollo -già affermato- per differenziare le cellule staminali embrionali in precursori sani delle cellule del midollo osseo che possono essere trapiantate nei riceventi, in questo caso topi, per produrre globuli rossi perfettamente normali non affetti da anemia falciforme.

Il sangue dei topi affetti da anemia è stato poi esaminato con i normali test usati negli uomini, dimostrando marker e globuli rossi normali come nei topi sani. Questa scoperta, oltre a porre un rimedio a una patologia molto grave, spiana definitivamente la strada verso le cellule staminali embrionali indotte che non comportano l'eliminazione dell'embrione e quindi non presentano problemi etici.

L'anemia drepanocitica, o comunemente chiamata falciforme a causa della forma che assumono i globuli rossi, è una malattia genetica dovuta alla sostituzione di un solo amminoacido (adenosina con una timina) che come conseguenza porta alla formazione di globuli con difetti nell'emoglobina. L'emoglobina patologica cristallizza, comportando una perdita totale delle

proprietà chimico-fisiche dei globuli rossi che assumono la ben nota forma a falce.

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# E-nose: il naso elettronico

27/11/2007, di Federico Illesi

Vi avevo già parlato tempo fa della realizzazione di uno dei primi nasi elettronici, ad oggi, dopo più di un anno, la ricerca ha fatto passi da gigante -in particolare le nanotecnologie- che hanno permesso agli scienziati del Southern Illinois University di Carbondale di realizzare un nuovo e-nose (naso elettronico) basato su nanofili (nanowire) di ossido di metallo.

Kamina, questo è il nome del dispositivo, è costituito da un intreccio di nanofili di  $\text{SnO}_2$  impiegati come elementi sensitivi tramite una tecnologia multi-elettrodo che consentono l'analisi di odori e gas atmosferici.

Uno degli inventori, il dottor Kolmakov, afferma che la morfologia e il principio di funzionamento dello strato sensibile agli odori presenta un certa analogia con i neuroni: la distribuzione random dei nanofili porta alla formazione di contatti e di percorsi multipli di percolazione per la trasmissione del segnale.

La resistenza di questa percolazione, operazione lenta con cui si separano le componenti di una miscela mediante filtraggio attraverso strati di materiale solido, permette un controllo molto sensibile e raffinato sul gas.

In seguito alla differenza stocastica del processo di percolazione tra ogni coppia di elettrodi, il sensore costituito da più elettrodi produce un segnale elettrico differente in risposta a sostanze differenti.

Il processo è molto simile a ciò che accade nel nostro cervello: il sensore rileva gli odori, ne produce un segnale elettrico e con **tecniche di imaging** si produce l'immagine dell'odore. Nel corpo umano i recettori del sistema nervoso producono un segnale elettrico che arriva fino ai bulbi olfattori i quali trasmettono una specie di sensazione o immagine al cervello.

[via [nanowerk](#)]

[Vedi e commenta l'articolo »](#)

# Dalla scoperta alla vendita di un farmaco: le fasi della ricerca clinica

26/11/2007, di Federico Illesi

Sempre più spesso si legge nei giornali scoperto nuovo farmaco per curare una xxx malattia, ma quanto tempo intercorrerà affinché giunga effettivamente nelle farmacie?

Il percorso che va dalla scoperta di un farmaco alla commercializzazione è molto lungo, mediamente 16 anni, ed è caratterizzato da più fasi, in ognuna delle quali vengono esaminate più caratteristiche per validarne l'efficacia e soprattutto la sicurezza. Queste fasi hanno un ordine ben preciso e se una non viene superata con successo, ovviamente non si procede oltre e il percorso viene arrestato, gettando via soldi e speranze.

## Scoperta

In principio un nuovo farmaco è costituito da piccoli gruppi funzionali detti farmacofori in grado di intervenire su un bersaglio (target) per modificare, interrompere o evitare il decorso di una malattia.

## Test pre-clinici

Dalle circa 10000 sostanze individuate annualmente dai medici e ricercatori, sottoposte ai test pre-clinici in vitro in cui vengono applicate a colture cellulari (modelli in vitro) per verificarne dapprima la biocompatibilità e la non citotossicità, solo il 2,5% viene ammesso alla fase successiva.

In seguito vengono effettuati altri test più complessi su modelli animali (modelli in vivo) per verificare le reazioni dell'organismo vivente.

Una cosa abbastanza interessante da tenere a mente è che una biocompatibilità

## Test clinici

Accertato un certo grado di sicurezza per il farmaco (circa 1 su 10000) si passa ai test clinici sull'uomo divisi in tre fasi distinte e successive: fase I farmacologia clinica, fase II studio di efficacia e fase III studio multicentrico. La cosa che caratterizza maggiormente queste tre fasi è il numero di pazienti (volontari) che da circa una quarantina nella prima fase aumenta fino anche a decine di migliaia nella terza fase.

- **Fase I:** In questa fase vengono avviati gli studi sui meccanismi di

farmacocinetica, farmacodinamica, metabolismo e biodisponibilità con apparecchiature sofisticate come l'**esame pet**. Si valutano anche i possibili effetti del farmaco a carico di altri organi e altre funzioni dell'organismo, i cosiddetti effetti collaterali: capita spesso infatti che un dato principio attivo agisca su più organi, a volte in modi diversi. In questo stadio si apportano gli ultimi ritocchi alla molecola del principio attivo, sia in termini di composizione chimica che di processo di produzione: se dopo questa fase vengono apportate modifiche alla molecola e/o al processo produttivo, il prodotto viene sottoposto di nuovo a tutte le sperimentazioni precliniche e cliniche.

- **Fase II:** Terminata l'analisi farmacologica, si passa a determinare l'efficacia terapeutica del nuovo farmaco. In alcuni selezionati centri ospedalieri dotati di comitati etici di controllo, che devono autorizzare sia il protocollo generale di sperimentazione che ogni singolo passo della sperimentazione stessa, si realizza una serie di studi sul campo, che comprendono sia un'ulteriore affinamento dell'analisi sulla tossicità e sugli effetti collaterali sia degli studi in **doppio cieco** su pazienti (i pazienti non sanno se il farmaco somministrato sia quello vero o un placebo), per misurare di quanto l'effetto del nuovo farmaco sia superiore all'**effetto placebo**, considerato come una specie di zero farmaceutico.

Ogni paziente che partecipa alla sperimentazione deve essere informato puntualmente degli effetti del nuovo farmaco e dei potenziali rischi previsti, e firmare una dichiarazione di consenso informato.

- **Fase III:** Terminato con successo lo studio dell'efficacia clinica del nuovo farmaco (numero di pazienti trattati con successo col farmaco nettamente superiore a quelli trattati col placebo), si continua la sperimentazione allargando il numero di centri, cioè di ospedali e cliniche coinvolte, con l'obiettivo di confermare l'efficacia, affinare i dosaggi e la formulazione scelta, valutare il valore terapeutico, meglio definire il rapporto sicurezza/efficacia, e superare il problema della variabilità individuale, cioè il problema delle possibili diverse reazioni su pazienti diversi. Terminata questa fase di sperimentazione si fa domanda di registrazione presso il Ministero della Sanità, per ottenere

I autorizzazione alla commercializzazione della nuova specialità farmaceutica (il medicinale vero e proprio).

Durante le prime fasi della sperimentazione clinica (fase III compresa), il farmaco non è ancora in vendita ma può essere usato soltanto negli ospedali e soltanto sui pazienti selezionati che partecipano allo studio.

Infine, se tutte le fasi si sono concluse con un successo, il farmaco viene approvato e messo in vendita nelle farmacie, ma il percorso di valutazione non è finito: anche dopo la commercializzazione il nuovo farmaco viene tenuto sotto controllo per rilevare effetti collaterali e/o problemi eventualmente sfuggiti ai test clinici precedenti, perché si manifestano molto raramente o a lungo/lunghissimo termine, o solo in condizioni particolari in abbinamento ad altre sostanze ingerite. Chiaramente, a seguito di queste considerazioni, l'approvazione data a un farmaco può sempre essere revocata.

Il meccanismo dalla scoperta alla vendita di un farmaco è molto lungo e in un certo senso giustifica i costi elevati che tocca pagare a noi utilizzatori finali.

[Vedi e commenta l'articolo »](#)